

ROYAUME DE BELGIQUE

N° 613.662



Classification Internationale :
C 07 d
Brevet mis en lecture le :
8-8-1962

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 8 février 1962 à 14 h. 45
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: FARBENFABRIKEN BAYER
AGTIENGESSELLSCHAFT,
à Leverkusen-Bayerwerk, (Allemagne),
repr. par Mr J. Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de dérivés des
2-imino-1,3-diaza-oxolocalcanes,

(Inv. E.M.H. Wollweber, R. Hiltmann, H.G. Kroneberg et K. Stoepel)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Allemagne (République Fédérale) le 10 février
1961.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention,
soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 8 août 1962.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

613662

BREVET D'INVENTION

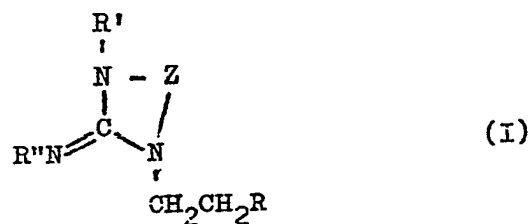
"Procédé de préparation de dérivés
des 2-imino-1,3-diaza-cycloalcanes"

(Invention : Hartmund WOLLWEBER, Rudolf
HILTMANN, Hans-Günther KRONEBERG
et Kurt STÖPEL)

Société dite : FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Convention Internationale : Demande de brevet de la
République Fédérale allemande F 33 181 IVb/12 p
déposée le 10 février 1961.-

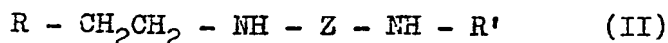
Il s'est avéré que des dérivés de formule générale :



constituent des agents de valeur pour augmenter la tension artérielle. Dans cette formule, Z signifie un reste éthylène ou propylène. Ceux-ci peuvent porter comme substituants des restes alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, ces substituants pouvant former, en commun avec Z, un cycle carbocyclique. R signifie soit un reste aryle pouvant porter comme substituants des atomes d'halogènes, ou des groupes alkyle, alcoxy, benzyle, oxy, hydroxy, alkylmercapto ou trihalogénométhyle, ou bien un reste cyclohexyle, pouvant porter comme substituants des groupes alkyle. R' et R" signifient de l'hydrogène ou bien des groupes alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.


Les atomes de carbone de la chaîne latérale fixée sur l'atome d'azote, ainsi que R, peuvent de leur côté porter comme substituants des groupes hydroxyle, alkyle, cycloalkyle ou aryle.

Selon l'invention, on prépare ces nouveaux composés en transformant d'une manière en elle-même connue, des composés de formule générale :



en composés répondant à la formule I. Ceci peut se faire d'après un des procédés ci-après :

(1) On fait réagir les composés II avec un halogénure de cyanogène, au besoin à température élevée. Il y a avantage à effectuer cette réaction en ajoutant du chlorure ou du bromure de cyanogène à une solution ou à une suspension de la diamine dans un milieu inerte, comme du benzène, du toluène, du cyclohexane, du méthanol ou de l'eau.



- (2) On fait réagir les composés diaminés II avec des sels de S-alkyl-isothiourées avec formation de dérivés de la guanidine et au besoin on cyclise ceux-ci à haute température, sans les isoler, avec élimination d'ammoniac.
- (3) On cyclise les composés diaminés II avec du sulfure de carbone ou du thiophosgène avec formation de 2-thio-1,3-diaza-cycloalcanes substitués, puis on alkyle ceux-ci sur l'atome de soufre. Ensuite, ou bien on fait réagir avec de l'ammoniac ou avec des amines primaires de formule $R''-NH_2$, ou bien on échange le groupe S-alkyle, à l'aide d'un alcoolate alcalin, contre un groupe O-alkyle et on fait ensuite réagir avec de l'ammoniac ou avec une amine de formule $R''-NH_2$.
- (4) On fait réagir les composés diaminés II avec de la nitroguanidine, puis on fait réagir les produits de la réaction avec de l'ammoniac ou des amines de formule $R''-NH_2$.
- (5) On alkyle sur l'atome d'azote les 2-imino-1,3-diazacycloalcanes.
- (6) Dans les composés de formule I, dans lesquels R représente le reste benzyloxyphényle, on élimine le reste benzyle par hydrogénation.

Les produits du procédé conforme à l'invention sont des bases, que l'on peut facilement transformer, avec des acides, en sels correspondants. Les acides convenant dans ce but sont par exemple les acides : chlorhydrique, sulfurique, bromhydrique, iodhydrique,

b


phosphorique, méthanesulfonique, citrique, lactique, maléique, benzoïque, fumarique, malique, cinnamique, ascorbique, glucuronique, etc.

Les bases libres, lorsqu'on les a éventuellement obtenues sous forme de sels, peuvent être isolées avantageusement en ayant recours à des échangeurs d'ions.

On connaît déjà d'après la littérature quelques dérivés des 2-imino-1,3-diaza-cycloalcanes (voir les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 2 689 249 du 14 Septembre 1954, et 2 675 387 du 13 Avril 1954, et les brevets de la République Fédérale d'Allemagne N° 1 069 634 du 27 Décembre 1957 et 1 056 869 du 3 Avril 1958. On a alors connu les effets fongicides, bactéricides, algicides et de défense contre les insectes, de ces composés. Par contre, on ne connaissait pas jusqu'ici l'effet d'augmentation de la tension artérielle exercé par ces composés, comme cela se produit dans une large mesure pour les produits de la présente invention. Les produits du procédé conforme à l'invention doivent donc être utilisés comme médicaments pour le traitement de l'hypertonie.

Exemple 1

On ajoute goutte à goutte entre 20 et 30° et en refroidissant, 10,6 g de bromure de cyanogène dans 100 ml de benzène à 18 g de N-(bêta-phényléthyl)-éthylènediamine dans 100 ml de benzène. On filtre le produit de réaction séparé et on le recristallise dans un mélange d'alcool et d'acétate d'éthyle. On obtient 26 g de bromhydrate pur de la 2-imino-3-



(bêta-phényléthyl)-imidazolidine dont le point de fusion est de 145-146°.

Exemple 2

On fait réagir 15 g de N-(bêta-phényléthyl)-N'-méthyl-éthylènediamine avec 9 g de bromure de cyanogène, dans du benzène. On obtient 19 g de bromhydrate pur de la 1-méthyl-2-imino-3-(bêta-phényléthyl)-imidazolidine, dont le point de fusion est de 180°.


On obtient la N-(bêta-phényléthyl)-N'-méthyl-éthylènediamine, bouillant à 84-86° sous 12 mm, nécessaire comme produit de départ, en faisant réagir l'ester éthylique de l'acide éthylènediamino-monocarboxylique avec du chlorure de bêta-phényléthyle, avec formation de N-(bêta-phényléthyl)-N'-carbéthoxy-éthylènediamine, bouillant à 140° sous 0,05 mm et en réduisant ensuite avec de l'hydruure de lithium et d'aluminium.

Exemple 3

On mélange à 20° 19,4 g de N-(p-méthoxyphényléthyl)-éthylènediamine, dissous dans 100 cm³ de benzène, avec 10,8 g de bromure de cyanogène. Le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta-p-méthoxy-phényll-éthyl)-imidazolidine séparé par filtration, fond à 166-167°. On obtient la N-(bêta-p-méthoxy-phényll-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 140° sous 0,1 mm, utilisée comme produit de départ, en faisant réagir du bromure de p-méthoxyphényléthyle avec de l'éthylène-diamine.

Exemple 4

On fait réagir entre 20 et 30°, 28,2 g de N-(bêta-phényléthyl)-isopropylènediamine, dissous dans



100 cm³ de benzène, avec 16 g de bromure de cyanogène. On obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta-phényléthyl)-4-méthyl-imidazolidine; point de fusion 186-187°.

Exemple 5

On mélange à 20° 36 g de N-(bêta-phényl-alpha-hydroxyéthyl)-éthylènediamine dans 100 cm³ d'alcool, avec 21 g de BrCN, dissous dans 100 cm³ d'éthanol. On concentre sous vide, on sépare par filtration le produit de la réaction et on obtient 50 g de bromhydrate de la 2-imino-3-(bêta-phényl-alpha-hydroxyéthyl)-imidazolidine; point de fusion 173°.

Exemple 6

A 18 g de N-(bêta-phényléthyl)-propylènediamine-(1,3), dissous dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte à 20°C une solution de 10,5 g de bromure de cyanogène dans 50 cm³ de méthanol. On chauffe pendant une heure à 50°, on concentre sous vide et on sépare par filtration le bromhydrate de 2-imino-3-N-(bêta-phényléthyl)-hexahydropyrimidine, dont le point de fusion est de 163°. Rendement : 25 g.

On obtient la N-(bêta-phényléthyl)-propylènediamine, bouillant à 112° sous 0,08 mm, utilisée comme produit de départ, en faisant réagir du chlorure de phényléthyle avec de la propylènediamine.

Exemple 7

On chauffe 60 g de monosulfate de bêta-phényléthylamino-bêta-éthyl-guanidine pendant 90 minutes entre 150 et 170°C. Il se dégage alors de l'ammoniac. On ajoute ensuite 200 cm³ d'alcool amylique et l'on

chauffe pendant 5 heures au reflux; après refroidissement, on sépare par filtration le produit de la réaction et on obtient après recristallisation dans de l'alcool, 28 g de sulfate pur de 2-imino-3-(bêta-phényléthyl)-imidazolidine; point de fusion 207-208°C.

Exemple 8

On ajoute à 20° une solution de 4,0 g de Na OH dans 50 ml d'eau à une solution de 27 g de bromhydrate de 2-imino-3-(bêta-phényléthyl)-imidazolidine dans 100 parties d'eau. On ajoute une solution alcoolique de 9,5 g de bromure de méthyle et on secoue pendant 24 heures dans un petit autoclave. Après concentration sous vide, on sépare par filtration le bromhydrate de 1-méthyl-2-imino-3-(bêta-phényléthyl)-imidazolidine; point de fusion 180°C.

Exemple 9

On ajoute goutte à goutte à 20° une solution de 2,35 g de bromure de cyanogène dans 50 cm³ de benzène à 4,6 g de N-(bêta-[3,4-méthylènedioxyphényl]-éthyl)-éthylène-diamine dans 50 cm³ de benzène. On sépare par filtration le produit de la réaction et on le recristallise dans de l'alcool. On obtient 6 g de bromhydrate de 2-imino-3-(bêta-[3,4-méthylènedioxyphényl]-éthyl)-imidazolidine; point de fusion 217°.

On obtient la N-(bêta-[3,4-méthylènedioxyphényl]-éthyl)⁺-éthylènediamine, bouillant à 130° sous 0,2 mm, utilisée comme produit de départ, en faisant réagir la bêta-(3,4-méthylènedioxyphényl)-éthylamine avec du nitrile glycolique pour former la N-cyanomé-


thyl-bêta-(3,4-méthylène-dioxyphényl)-éthylamine, bouillant à 166° sous 0,4 mm et en réduisant ensuite avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{m} -méthoxyphényl]-alpha, alpha-diméthyléthyl)-imidazolidine; point de fusion 156°C; la N-(bêta- \overline{m} -méthoxyphényl]-alpha, alpha-diméthyléthyl)-éthylènediamine, bouillant à 120-130° sous 0,05 mm; la N-cyanométhyl-bêta-(m-méthoxyphényl)-alpha, alpha-diméthyléthylamine, bouillant à 145-150° sous 0,3 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{m} -méthoxyphényl]-éthyl)-imidazolidine, fondant à 139°; la N-(bêta- \overline{m} -méthoxyphényl]-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 122-126° sous 0,1 mm; la N-cyanométhyl-bêta-(m-méthoxyphényl)-éthylamine, bouillant à 140° sous 0,6 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{p} -chlorophényl]-éthyl)-imidazolidine; point de fusion 187°; la N-(bêta- \overline{p} -chlorophényl]-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 110° sous 0,1 mm; la N-cyanométhyl-bêta-(p-chlorophényl)-éthylamine, bouillant à 146° sous 0,4 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{o} -méthoxyphényl]-éthyl)-imidazolidine; point de fusion 139°; la N-(bêta- \overline{o} -méthoxyphényl]-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 110° sous 0,1 mm; la N-cyanométhyl-bêta-(o-méthoxyphényl)-éthylamine; point d'ébullition 148°




sous 0,3 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{m} -chlorophényl)-éthyl)-imidazolidine, point de fusion 138°; la N-(bêta- \overline{m} -chlorophényl)-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 110° sous 0,05 mm; la N-cyanométhyl-bêta-(\overline{m} -chlorophényl)-éthylamine, bouillant à 140° sous 0,3 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta,bêta-diphényléthyl)-imidazolidine, fondant à 211°; la N-(bêta,bêta-diphényléthyl)-éthylènediamine, bouillant à 160° sous 0,1 mm et la N-cyanométhyl-bêta,bêta-diphényléthylamine, sous forme d'une huile, que l'on réduit à l'état brut avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(alpha-méthyl-bêta-cyclohexyl-éthyl)-imidazolidine, fondant à 115-117°; la N-(alpha-méthyl-bêta-cyclohexyl-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 126° sous 12 mm; la N-cyanométhyl-(alpha-méthyl-bêta-cyclohexyl-éthyl)-éthylamine, bouillant à 95° sous 0,1 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de la 2-imino-3-(bêta-cyclohexyl-éthyl)-imidazolidine, fondant à 153°; la N-(bêta-cyclohexyl-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 100° sous 0,1 mm; la N-cyanométhyl-(bêta-cyclohexyl-éthyl)-éthylamine; le bromure de bêta-hexahydrophényléthyle, bouillant à 82° sous 12 mm.



En opérant d'une manière analogue, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(alpha-méthyl-bêta-phényl-éthyl)-imidazolidine, fondant à 111°-113°; la N-(alpha-méthyl-bêta-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 80°C sous 0,1 mm; la N-cyanométhyl-(alpha-méthyl-bêta-phényléthyl)-éthylamine, bouillant à 106°C sous 0,1 mm.

En opérant d'une manière correspondante, on obtient le bromhydrate de 2-imino-3-(bêta- \overline{m} -trifluorométhylphényl)-éthyl)-imidazolidine, fondant à 169°-170°; la N-(bêta- \overline{m} -trifluorométhylphényl)-éthyl)-éthylènediamine, bouillant à 96° sous 0,1 mm; le bromure de bêta- \overline{m} -trifluorométhylphényl)-éthyle, bouillant à 92-94° sous 12 mm; le bêta-(m-trifluorométhylphényl)-éthanol, bouillant à 102-106° sous 12 mm (préparé d'après Grignard, à partir de m-bromo-trifluorométhylbenzène, de magnésium et d'oxyde d'éthylène).

- R E S U M E -

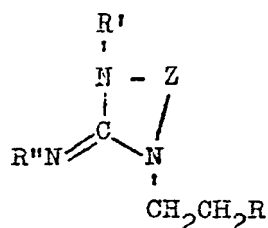
1° Procédé de préparation de dérivés de 2-imino-1,3-diaza-cycloalcanes, caractérisé par le fait que l'on transforme des composés diaminés de formule :



(dans laquelle Z signifie un groupe éthylène ou propylène, portant éventuellement comme substituants des restes alkyle, qui peuvent également, en commun avec Z former un cycle carbocyclique ; R est un reste aryle portant éventuellement comme substituants des atomes d'halogène ou des groupes alkyle, alcoxy, benzyloxy, hydroxy, alkylmercapto ou trihalogénomé-

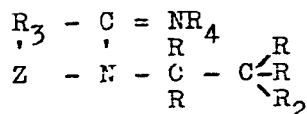
01552

thyle, ou bien un reste cyclohexyle portant au besoin comme substituants des groupes alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, et R' représente de l'hydrogène ou des groupes alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, les atomes de carbone de la chaîne latérale entre l'atome d'azote et R pouvant porter comme substituants des groupes alkyle, cycloalkyle, aryle ou hydroxyle), d'une manière en elle-même connue en composés de formule générale :



dans laquelle Z et R ont la signification indiquée ci-dessus et R' R'' représentent de l'hydrogène ou des groupes alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

2° A titre de produits industriels nouveaux, des composés de la formule générale:



et leurs sels, formule dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un reste hydroxy, alkyle, cycloalkyle et aryle; R₂ est un reste cyclohexyle, un reste cyclohexyle à substituant alkyle, un reste aryle et un reste aryle portant comme substituants un atome d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy, benzyloxy, hydroxy, alkylmercapto, trihalométhyle et méthylène-dioxy; R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et un reste alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone; et Z est un reste éthylénique et propylénique non substitué ou à substituants alkyle, les substituants alkyle de ces restes alkyléniques ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Bruxelles, le 8 FEV. 1962
P. P. Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft
P. P. J. Bede
[Signature]